

19.12.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

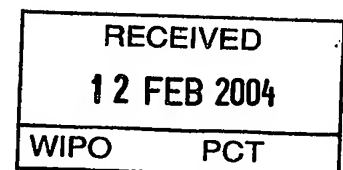
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年12月19日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-368080
[ST. 10/C]: [JP2002-368080]

出 願 人
Applicant(s): ナノキャリア株式会社

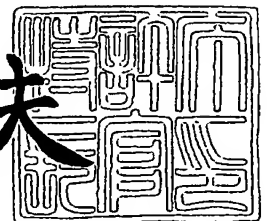


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月29日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 200212064

【提出日】 平成14年12月19日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 47/00

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県松戸市馬橋 1 4 0 5 - 1 イーストコート 2 0 2

 【氏名】 柴田 直哉

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県守谷市けやき台 3 - 5 - 1 7

 【氏名】 長崎 幸夫

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都中野区上鷺宮 5 - 1 7 - 2 2

 【氏名】 片岡 一則

【特許出願人】

 【識別番号】 597144679

 【氏名又は名称】 ナノキャリア株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100060782

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 小田島 平吉

【選任した代理人】

 【識別番号】 100094293

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 藤井 幸喜

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 019666

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 蛍光体または造影剤を含有するラテックスポリマー粒子およびそれらの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (i) 1 種もしくは 2 種以上のラテックス形成性モノマー、
(ii) 片末端に重合可能なエチレン性基を有し、疎水性ポリマーセグメントを介するかもしくは介することなく、他の片末端側に親水性ポリマーセグメントを有するマクロマー、
(iii) ラジカル重合開始剤、ならびに
(iv) 無機蛍光体または無機造影剤
を含んでなる水性媒体中で、該水性媒体を攪拌しながら重合反応を行うことを特徴とする蛍光体を含有するラテックスポリマー粒子の製造方法。

【請求項 2】 親水性ポリマーセグメントがポリ（エチレングリコール）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（デキストラン）、ポリ（デキストリン）およびゼラチンからなる群より選ばれる水溶性ポリマー由来のセグメントであり、そして疎水性セグメントがポリ（ラクチド）、ポリ（ ϵ -カプロラクトン）、ポリ（ α -および／もしくは β -ベンジルアスパラギン酸）および（ γ -ベンジルグルタミン酸）からなる群より選ばれる水難溶性ポリマー由来である請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】 マクロマーが、疎水性ポリマーセグメントが存在せず、そして親水性ポリマーセグメントがポリ（エチレングリコール）由来である請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 4】 マクロマーが、疎水性セグメントが存在せず、そして他の片末端にヒドロキシル基、カルボキシル基、アルデヒド基、アミノ基、イミノ基、メルカプト基、活性エステル型の保護されたヒドロキシル基、活性エステル型の保護されたカルボキシル基、アセタール型の保護されたアルデヒド基、有機スルホニルで保護されたヒドロキシル基、反応性の保護されたアミノ基および C₁-C₄アルコキシル基からなる群より選ばれる基を担持するポリ（エチレングリコール）セグメントを有するマクロマーの 2 種以上である請求項 1 記載の製造方法

【請求項 5】 マクロマーが、2 種存在し、第一のマクロマーが、疎水性セグメントが存在せず、そして他の片末端にヒドロキシル基および C_1-C_4 アルコキシル基からなる群より選ばれる基を担持するポリ（エチレングリコール）セグメントを有するマクロマーであり、第二のマクロマーが疎水性セグメントが存在せず、そして他の片末端にカルボキシル基、アルデヒド基、アミノ基、イミノ基、メルカプト基、活性エステル型の保護されたヒドロキシル基、活性エステル型の保護されたカルボキシル基、アセタール型の保護されたアルデヒド基、反応性の保護されたアミノ基および有機スルホニルで保護されたヒドロキシル基からなる群より選ばれる基を担持するポリ（エチレングリコール）セグメントを有するマクロマーであり、第一のマクロマーにおける該セグメントが第二のマクロマーにおける該セグメントと同一鎖長であるかもしくはより短い鎖長であり、かつ、第一のマクロマーと第二のマクロマーがモル比で 1 : 5000 ~ 5000 : 1 の割合で含まれる請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】 第一のマクロマーにおけるエチレングリコール繰り返し単位が 5 ~ 1200 の整数であり、第二のマクロマーにおけるエチレングリコール繰り返し単位が 5 ~ 1200 の整数であり、そして前者の単位が後者の単位と同一もしくはより小さい数である請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】 1 種もしくは 2 種以上のラテックス形成性モノマーがスチレン、 α -メチルスチレン、p-ブロモスチレン、ビニルトルエン、1-ビニルナフタリン、（メタ）アクリル酸 C_1-C_4 アルキルおよびジビニルベンゼンからなる群より選ばれる請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】 無機蛍光体または無機造影剤がキレート化合物の形態にある請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】 a) 1 種もしくは 2 種以上のラテックス形成性モノマー 0.5 ~ 99.5 重量%、および

b) 片末端に重合可能なエチレン性基を有し、疎水性ポリマーセグメントを介することなく他の片末端側に親水性ポリマーセグメントを有するマクロマー 0.5 ~ 99.5 重量% [ここで、該マクロマーは、他の片末端にヒドロキシル基

、カルボキシル基、アルデヒド基、アミノ基、イミノ基、メルカプト基、活性エステル型の保護されたヒドロキシル基、活性エステル型の保護されたカルボキシル基、アセタール型の保護されたアルデヒド基、有機スルホニルで保護されたヒドロキシル基およびC₁－C₄アルコキシル基からなる群より選ばれる基を担持するポリ（エチレングリコール）セグメントを有し、そのエチレングリコールの繰り返し単位が、5～1200である少なくとも2種のマクロマーを含む。]

の水性媒体中でのラジカル重合によって形成される平均粒径0.001 μm～5 μmのラテックスポリマー粒子であって、該粒子の疎水性コア領域に無機蛍光体または無機造影剤を含有する疎水性コア－親水性シェル型のラテックスポリマー粒子。

【請求項10】 マクロマーが、2種存在し、第一のマクロマーが、疎水性セグメントが存在せず、そして他の片末端にヒドロキシル基およびC₁－C₄アルコキシル基からなる群より選ばれる基を担持するポリ（エチレングリコール）セグメントを有するマクロマーであり、第二のマクロマーが疎水性セグメントが存在せず、そして他の片末端にカルボキシル基、アルデヒド基、アミノ基、イミノ基、メルカプト基、活性エステル型の保護されたヒドロキシル基、活性エステル型の保護されたカルボキシル基、アセタール型の保護されたアルデヒド基、反応性の保護されたアミノ基および有機スルホニルで保護されたヒドロキシル基からなる群より選ばれる基を担持するポリ（エチレングリコール）セグメントを有するマクロマーであり、第一のマクロマーにおける該セグメントが第二のマクロマーにおける該セグメントと同一鎖長であるかもしくはより短い鎖長であり、かつ、第一のマクロマーと第二のマクロマーをモル比で1：5000～5000：1の割合で含む請求項9記載の疎水性コア－親水性シェル型のラテックスポリマー粒子。

【請求項11】 第一のマクロマーにおけるエチレングリコール繰り返し単位が5～1200の整数であり、第二のマクロマーにおけるエチレングリコール繰り返し単位が5～1200の整数であり、そして前者の単位が後者の単位と同一もしくはより小さい数である請求項10記載の疎水性コア－親水性シェル型のラテックスポリマー粒子。

【請求項 12】 1 種もしくは 2 種以上のラテックス形成性モノマーがスチレン、 α -メチルスチレン、p-ブロモスチレン、ビニルトルエン、1-ビニルナフタリン、(メタ)アクリル酸C₁-C₄アルキルおよびジビニルベンゼンからなる群より選ばれる請求項 9～11 のいずれかに記載の疎水性コア-親水性シェル型のラテックスポリマー粒子。

【請求項 13】 蛍光体または造影剤が周期表のランタノイドに属する希土類金属またはそのキレート化合物である請求項 9～12 のいずれかに記載の疎水性コア-親水性シェル型のラテックスポリマー粒子。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、特に、生体成分の検出、診断の技術分野で用いることのできる無機蛍光体または無機造影剤含有ラテックスポリマー粒子およびそれらの粒子の製造方法に関する。なお、本明細書では、「ラテックスポリマー粒子」とは、水性媒体中でラテックスを形成しうるポリマー粒子を意味する。

【0002】

【従来の技術】

従来の生体成分の検出、診断等に用いられてきた無機金属含有ラテックスポリマー粒子として、疎水性のビニル芳香族モノマー（また、場合によりコモノマーを含んでもよい）および磁性粒子を分散させた有機層と乳化剤を含む水性溶液との乳化重合により製造されるものが挙げられる。そして、該ラテックス粒子中へ磁性粒子を効率よく封入するのに、水不溶性の有機化合物を共存させて乳化重合を行っている（例えば、特許文献 1 参照。）。

【0003】

また、特許文献 1 に記載された方法において合成される「磁性粒子は、磁性体がポリマーによりコーティングされている形状で、核となる磁性体の粒子径の違いにより、大きさの異なる磁性粒子となる。このため、磁性粒子の大きさを均一に制御する方法は難しく、磁性体の粒子径が 0.1～1.0 μ m の範囲内での大きさの制御は特に困難である。また、合成操作が非常に繁雑である。」として、ポ

リスチレンまたはスチレン-ブタジエン共重合体であるラテックスポリマー粒子を予め有機溶媒および加熱を用いて膨潤させておき、磁性体または蛍光性物質を初めとする標識性物質を加えて混合攪拌することにより、ラテックスポリマー粒子の表層近傍に蛍光性物質等を包埋させる方法が提供されている（例えば、特許文献2）。

【0004】

特許文献1に記載された乳化重合の際に、磁性体粒子をラテックスポリマー粒子中に封入する方法に随伴する短所が存在するためか、ラテックスポリマー粒子への磁性体または蛍光体の封入または包埋は、殆どが膨潤させたポリマー粒子を蛍光体等（必要により、キレート化合物とする。）の水性溶液と接触させて蛍光体等をポリマー粒子内へ混入または取り込ませる方法が採用されている（例えば、特許文献3、特許文献4参照。）。なお、特許文献3には、ラテックスポリマー粒子の水溶液中での安定性を高め、生理学的に反応性の種を共有結合または吸収によって該ポリマー粒子に固定するために、スチレン等の疎水性モノマーと、その他に、アクリルアミド等の非イオン性水溶性モノマーおよびアクリル酸等の陰イオン性モノマーを用いて得られたラテックスポリマー粒子が記載されている。また、特許文献4では、水媒体中での安定性に優れるだけでなく、タンパク質等の機能性物質を化学結合により安定に固定することが可能で、かつタンパク質等の非特異的吸着が起こりにくい反応性マイクロスフェアを提供する目的で、片末端に重合可能なエチレン性基を有し、もう一つの片末端に活性エステル基を有するポリ（オキシアルキレン）セグメントからなるマクロマーがスチレンモノマー等のコモノマーとして用いられている。

【0005】

【特許文献1】

特開昭56-164503号公報（第1頁右下欄2-14行）

【0006】

【特許文献2】

特開平10-55911号公報（第2頁右欄33-44行、第5頁左欄34-45行）

【0007】

【特許文献3】

特開昭61-218945号公報（第4頁左下欄4-16行、第3頁右上欄2-15行）

【0008】

【特許文献4】

特開平8-133990号公報（第2頁左欄〔請求項1〕、同右欄18-28行）

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

特許文献2では、上述のとおり、ラテックスポリマー粒子の表層近傍に蛍光物質等が包埋されるが、その包埋を2官能性モノマー等の重合と同時に行い、高分子材料（ラテックスポリマー粒子）の表層にオリゴマー程度の分子量の大きくない重合体を付着させている。すなわち、このことは、特許文献2に記載の包埋方法のみでは、包埋された蛍光物質等が洗浄等によりポリマー粒子から放出される可能性があることを示唆する。他方、特許文献4には、反応性マイクロスフェアのコア部に染料や顔料を滲込ませて機能性染料等として使用できることが記載されているが、如何にして滲込ませうるのかについて具体的に記載されていないし、現に、染料等がマイクロスフェアのコア部に滲込んだものの記載もない。また、特許文献4には、タンパク質の非特異的吸着が起こりにくくなったマイクロスフェアが記載されているが、さらなる改善が可能であれば、そのような手段を提供することが望ましいであろう。

【0010】

したがって、本発明の第一の目的は、ラテックスポリマー粒子（殊に、例えば特許文献4に記載されるような親水性をポリマー粒子に付与されるようなマクロマー由来の領域を粒子の表層に有するもの）に効率よく、かつ、安定に蛍光体または造影剤を含有せしめる方法を提供することにある。さらなる本発明の目的は、蛍光体または造影剤を安定に含有し、しかも、望ましくないタンパク質等のラテックスポリマー粒子への非特異的吸着をより一層低減できるラテックスポリマ

一粒子を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】

上記の課題を解決すべく研究を重ねてきたところ、特許文献1における乳化重合中に磁性粒子を共存させ、さらに水不溶性の有機化合物をも共存させるのとは対照的に、ラテックスポリマー粒子を形成する上で、水溶性（または親水性）のポリマーセグメントを有するマクロマーを用いて共重合させるにもかかわらず、該重合中に無機蛍光体または無機造影剤を共存させると、これらの蛍光体または造影剤が効率よく、かつ、安定にポリマー粒子中に封入または取り込まれることを見出した。また、かようなマクロマーとして、その片末端に特定の官能基を担持するポリ（エチレングリコール）セグメントを有する少なくとも2種類のマクロマーを用いると、1種のためのマクロマーを用いるよりは、望ましくないタンパク質等の非特異的吸着を有意に低減できることを見出した。

【0012】

したがって、本発明によれば、(i) 1種もしくは2種以上のラテックス形成性モノマー、

(ii) 片末端に重合可能なエチレン性基を有し疎水性ポリマーセグメントを介するかもしくは介することなく、他の片末端側に親水性ポリマーセグメントを有するマクロマー、

(iii) ラジカル重合開始剤、ならびに

(iv) 無機蛍光体または無機造影剤

を含んでなる水性媒体中で、該水性媒体を攪拌しながら重合反応を行うことを特徴とする蛍光体を含有するラテックスポリマー粒子の製造方法が提供される。

【0013】

また、別の態様の本発明として、a) 1種もしくは2種以上のラテックス形成性モノマー0.5～99.5重量%、および

b) 片末端に重合可能なエチレン性基を有し、疎水性ポリマーセグメントを介することなく他の片末端側に親水性ポリマーセグメントを有するマクロマー0.5～99.5重量% [ここで、該マクロマーは、他の片末端にヒドロキシル基

、カルボキシル基、アルデヒド基、アミノ基、イミノ基メルカプト基、活性エステル型の保護されたヒドロキシル基、活性エステル型の保護されたカルボキシル基、アセタール型の保護されたアルデヒド基、有機スルホニルで保護されたヒドロキシル基、反応性の保護されたアミノ基およびC₁－C₄アルコキシル基からなる群より選ばれる基を担持するポリ（エチレングリコール）セグメントを有し、そのエチレングリコール繰り返し単位が、5～1200である少なくとも2種のマクロマーを含む。]

の水性媒体中でのラジカル重合によって形成される平均粒径0.001 μm～5 μmのラテックスポリマー粒子であって、該粒子の疎水性コア領域に無機蛍光体または無機造影剤を含有する疎水性コア－親水性シェル型のラテックスポリマー粒子が提供される。

【0014】

【発明の具体的な形態の記述】

本明細書では、「ラテックスポリマー粒子」とは、水性媒体中でラテックスを形成しうるポリマー粒子を意味する。ラテックスとは当業者に共通に認識されている意味内容で用いており、例えば、水を分散媒としたポリマー粒子の分散液である。水性媒体は、水と混和しうる有機溶媒、例えば、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル等、さらには緩衝剤等を含む得る水溶液を意味し、特定例では純水である。

【0015】

「無機蛍光体」は、蛍光性物質もしくは蛍光物質と互換可能に用いられており、外部からの種々な刺激により、かなり高い効率でルミネセンスを発する物質を称している。造影剤は核磁気共鳴画像形成（MRI）剤またはX線造影剤を意味する。限定されるものでないが、無機蛍光体または無機造影剤としては、周期表のランタノイドに属する希土類金属、例えば、ユーロピウム（Eu）、テルビウム（Tb）、サマリウム（Sm）およびガドリニウム（Gd）等を挙げることができる。また、ある一定の半導体、CdS、CdSe、InP等を挙げることができる。希土類金属は、キレート化合物またはキレート錯体として本発明に従うラテックスポリマー粒子中に含有せしめることができる。蛍光体を含有するラテッ

クス粒子とは、後述するラテックス形成性モノマーとマクロマーの重合可能なエチレン性基との共重合によってもたらされるポリマー粒子の疎水性コア領域に蛍光体の全部もしくは一部分が封入されているかまたは取り込まれ、かような粒子の通常の洗浄等では殆どもしくは全く放出されない状態にある粒子を意味する。このような粒子を形成するのに有利に用いることのできる希土類金属のキレート剤としては、限定されるものでないが、テノイルトリフルオロアセトン、ベンゾイルアセトン、アセチルアセトン、等の1,3-ジケトン類を挙げることができる。また、特に造影剤として、例えば、Gdを用いる場合には、ガドペント酸メグルミン、ガドジアミド水和物、等の一般名で最終製品として市販されているような錯体をそのまま用いてもよい。さらに、蛍光を発するために希土類金属を用いる場合には、トリオクチルホスフィンオキシド(TOPPO)、フェナントロリン(Phen)等のルイス塩基を希土類金属化合物と一緒に用いてもよい。また、希土類金属以外のバリウム、バリウム塩等も、上記造影剤に包含されるものの例示である。

【0016】

本発明で用いることのできる「ラテックス形成性モノマー」は、本発明の目的に沿う限り、水性媒体中でのラジカル重合反応によりラテックスを形成できるそれ自体既知のいかなるモノマーも包含する。それ自体既知とは、例えば、上記の特許文献1、特許文献2、特許文献3等に記載されているごとき当該技術分野で公知であることを意味する。限定されるものでないが、このようなモノマーとしては、疎水性ビニルモノマー、特に、ビニル芳香族化合物、例えば、置換もしくは未置換スチレン、1-ビニルナフタリン、より具体的には、スチレン、 α -メチルスチレン、エチルスチレン、p-プロモスチレン、ビニルトルエン、t-ブチルスチレン等、が挙げられ、その他、(メタ)アクリル酸C₁-C₄アルキル、より具体的には、アクリル酸メチル、メタクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸エチル、アクリル酸n-ブチル、メタクリル酸n-ブチル等が挙げられる。また、置換もしくは未置換の共役ジエン、例えばブタジエン等も含むことができる。このような疎水性モノマーは、本発明に従うラテックスポリマー粒子のポリマー総重量当たり、0.5~99.5重量%、好ましくは10~90重量

%, より好ましくは20~80重量%を用いることができる。また、これらのモノマーのうち、置換もしくは未置換スチレンを用いるのが一般に好ましいが、後述するマクロマーの重合可能なエチレン性基が芳香族モノマー由来の基である場合は、(メタ)アクリル酸C₁-C₄アルキルも好ましく用いることができる。C₁-C₄アルキルは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i s o-プロピル、n-ブチル、t-ブチルであることができる。さらに、これらのモノマーは、2種以上を組み合わせ用いてもよい。なお、(メタ)アクリル酸と称する場合、上記の(メタ)アクリル酸エステル類の例示から明らかなように、アクリル酸またはメタクリル酸のいずれか、または両方を意味する。

【0017】

上記の疎水性モノマーは、本発明にいうラテックス形成性モノマーとして必須であるが、これらのモノマーには、任意成分として水溶性モノマーを含めることができる。水溶性モノマーの代表的なものとしては、(メタ)アクリル酸アミド、(メタ)アクリル酸2-ヒドロキシエチル、(メタ)アクリル酸2-ヒドロキシプロピル、N-ビニルピロリドン等を挙げることができ、上記の疎水性モノマー量の一部、例えば、0~99重量%を代替できる。さらにまた、架橋性モノマー、例えば、上記ビニル芳香族化合物のジビニル化合物または(メタ)アクリルエステルのビス化合物に相当するモノマー、具体的には、ジビニルベンゼン、ビス(メタ)アクリロイルエチル等を任意成分として、上記の疎水性モノマー量の一部、例えば、0~99重量%を代替できる。

【0018】

本発明では、ラテックスポリマー粒子のポリマーを構成する、さらなる必須のモノマーとして少なくとも親水性ポリマーセグメントを有するマクロマーを用いる。マクロマーはマクロモノマーとも称され、通常、分子量が数千~数万の重合可能なポリマーを意味するが、本発明に関しては、分子量数百の、所謂オリゴマーに分類されるものも包含する意味で用いている。本発明で用いるマクロマーは、必須の構成セグメントとして親水性ポリマー(オリゴマーを包含する。以下、同じ。)セグメントを有する。親水性セグメントとは、マクロマー中のセグメントとしてでなく、相当する独立したポリマーとした場合に水に可溶性となるポリ

マー鎖からなるセグメントを意味する。

【0019】

このような親水性セグメントは、非イオン性であることが好ましく、限定されるものでないが、ポリ（エチレングリコール）〔以下、PEGと略記する場合があり、なお、ポリ（オキシエチレン）もしくはポリ（エチレンオキシド）と互換可能な用語である。〕、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（デキストラン）、ポリ（デキストリン）、ゼラチン、等の主鎖からなる。上記のマクロマーは、このような親水性セグメントが、片末端で適当な連結基を介して重合可能なエチレン性基に結合している。「重合可能なエチレン性基」とは、通常のラジカル重合反応条件下で反応を進行することができる機能を有する基を意味する。したがって、限定されるものでないが、重合可能なエチレン性基は上記でラテックス形成性モノマーについて例示したモノマー由来の残基中に存在しうる基であることができる。このような残基の例としては、（メタ）アクリロイル、芳香族環が置換されたもしくは未置換のビニルベンジル、ビニルフェニル、等が挙げられる。前記の親水性ポリマーセグメントは、相当するマクロマーの調製法によって左右されるが、前記残基と酸素もしくは硫黄原子、カルボニル、カルボニルオキシ、オキシカルボニル、イミノ、カルボニルイミノ、イミノカルボニル、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルキニレンの1種または2種以上からなる連結基を介して結合されて、本発明で用いるマクロマーまたはマクロマーの部分となりうる。このようなマクロマーまたは部分は、相当する水溶性ポリマーの前記残基によるそれ自体既知の選択的末端化により形成することができる。例えば、合成ポリマーセグメントにあってはリビングポリマーの（メタ）アクリル酸もしくはその反応性エステルを用いる末端処理もしくはリビング重合開始剤としてビニルベンジルアルコール等のアルコール類を用いて、リビング重合を行うか、或いは天然水溶性ポリマーセグメントにあっては、相当するポリマーの（メタ）アクリル酸もしくはその反応性エステルを用いる片末端の選択的処理により、形成することができる。これらの処理または反応は、いずれも当業者に周知であるものが利用できる。

【0020】

本発明で用いるマクロマーは、また、上記の連結基に加えて、疎水性ポリマーセグメントを介して、親水性ポリマーセグメントが結合していてもよい。疎水性ポリマーセグメントとは、上述した親水性ポリマーセグメントと対立する概念を表すものとして、本明細書では用いており、具体的には、該セグメントに相当する独立したポリマーが水に難溶性ないし不溶性であるものと、理解されている。限定されるものでないが、このような疎水性セグメントは、ポリ（ラクチド）鎖、ポリ（ ϵ -カプロラクトン）鎖、ポリ（ α -および／もしくは β -ベンジルアスパラギン酸）鎖、ポリ（ γ -ベンジルグルタミン酸）鎖であることができる。親水性セグメントとしてポリ（エチレングリコール）鎖を、そして疎水性セグメントとして前記に例示した鎖を有するポリマーまたはマクロマーの例は、例えば、米国特許第5,449,513号明細書（または特開平6-107565号公報）または米国特許第5,925,720号明細書（またはWO 96/33233）を参照されたい。これらのセグメントの鎖長は、本発明の目的に沿う限り、上述のオリゴマーに相当するものからポリマーに相当するものであることができ、PEGを例にとると、エチレングリコール単位が5～1200の範囲内にあることが好ましい。当業者であれば、PEG以外の親水性ポリマーセグメントの鎖長も、上記のPEGを参考に決定できる。他方、疎水性ポリマーセグメントは0～500、該ポリマーセグメントが存在する場合は、5～500の範囲内にあることができる。このような疎水性ポリマーセグメントが存在する場合、該セグメントは上記の芳香族環が置換された（例えば、 C_1 - C_4 アルキル、ハロゲン原子、等により）もしくは未置換のビニルベンジル、（メタ）アクリロイル等の残基に、上記の酸素もしくは硫黄原子、カルボニル、カルボニルオキシ、オキシカルボニル、イミノ、カルボニルイミノ、イミノカルボニル、 C_1 - C_4 アルキレン、 C_1 - C_4 アルキニレンの1種または2種以上からなる連結基を介して結合することができる。また、疎水性ポリマーセグメントと親水性ポリマーセグメントとは、直接結合するか、または、前記連結基を介して結合することができる。

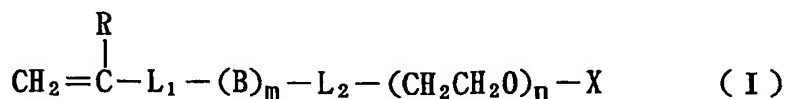
【0021】

本発明で用いるのに特に好ましいマクロマーは、疎水性ポリマーセグメントが存在せず、PEGを親水性ポリマーセグメントとして有するものである。このよ

うな親水性ポリマーセグメントは、上述した、非特異的タンパク質等の吸着を低減するのに役立つ。また、PEGセグメントは、重合可能なエチレン性を有する末端に対して、もう一つの末端に、ヒドロキシル基、アルデヒド基、カルボキシル基、アミノ基、イミノ基、メルカプト基、活性エステル型の保護されたヒドロキシル基、活性エステル型の保護されたカルボキシル基、アセタール型の保護されたアルデヒド基、反応性の保護されたアミノ基（例えば、マレイミド）等の、場合により保護基の脱離後に生体分子、例えば、タンパク質、核酸、糖類、およびこれらの複合物中に存在する官能基との間で共有結合を形成しうる反応性の官能基を担持せしめたものが都合よく使用できる。また、上記PEGセグメントのもう一つの末端の基としては、生体分子等との反応性もしくは相互作用を抑制するように、C₁—C₄アルコキシル基であるか、または、他の官能基へ化学的に転化できるような有機スルホンルで保護されたヒドロキシル基であることができる。限定されるものでないが、有機スルホンルとしては、トシル、メシル等が挙げられる。なお、「活性エステル型の保護された」とは、当該保護されたヒドロキシル基およびカルボキシル基が、それぞれ、上述の生体分子中のカルボキシル基およびアミノ基もしくはヒドロキシル基と容易にエステルを形成しうるように保護されていることを意味し、当業者に周知の概念で用いている。例えば、活性エステル型の保護されたヒドロキシル基を有するマクロマーの例としては、上記の特許文献4にも記載があり、また、上述のWO 96/33233には、疎水性ポリマーセグメントを有するマクロマーや、多種反応性官能基を片末端に導入する方法が記載されており、これらに準じて当業者であれば、上述した、疎水性ポリマーセグメントを有していない多種多様のマクロマーを容易に製造できる。このような（疎水性ポリマーセグメントを含む場合がある）マクロマーの代表例は次の一般式（I）で表すことができるであろう。

【0022】

【化1】

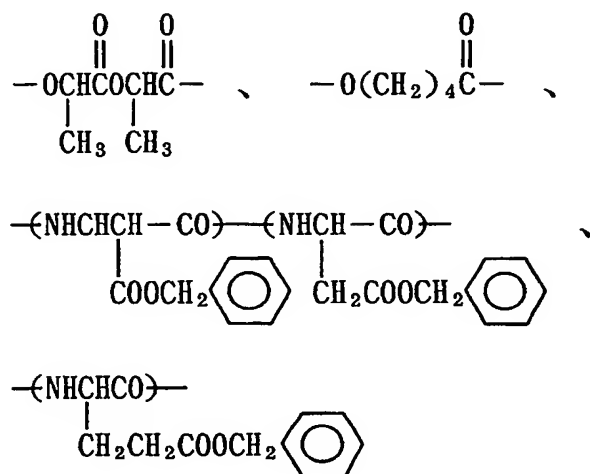


【0023】

式中、Rは水素原子またはC₁—C₄アルキル基を表し、L₁は、ラジカル重合可能なモノマーのビニル基以外の部分であり、例えば、メチレン、置換もしくは未置換のフェニレンもしくはフェニルアルキレン、オキシ、カルボニル、カルボニルオキシ、およびそれらの組み合わせられた連結基を表し、Bは、式

【0024】

【化2】



【0025】

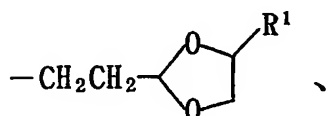
を表し、

L₂は、酸素原子、C₁—C₄アルキレン、カルボニル、イミノ、およびこれらの2個以上が組み合わせられた連結基を表し、

Xは、水素原子、C₁—C₄アルキル、C₁—C₄アルキレンカルボキシル、C₁—C₄アルキレンカルボキシエステル（ここで、エステルは酸ハロゲン化物、C₁—C₄アルキルエステル、その他の活性エステル等）、C₁—C₄アルキレンアミノ、C₁—C₄アルキレンメルカプト、C₁—C₄アルキレンアセタール（例えば、

【0026】

【化3】

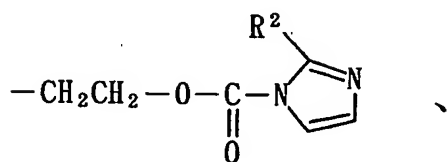


【0027】

ここで R^1 は水素原子、もしくは C_1-C_4 アルキルである)、 C_1-C_4 アルキレンオキシカルボニルイミダゾール (例えば、

【0028】

【化4】



【0029】

ここで R^2 は水素原子もしくは C_1-C_4 アルキルである)を表し、 m は0～500の整数であり、 n は5～1200の整数である。

【0030】

このようなマクロマーのうち、 m が0を表し (すなわち、疎水性セグメントを有していない)、そして X が水素原子または C_1-C_4 アルキル (かようなアルキルの例示は、(メタ) アクリル酸エステルについて説明したのと同じである。)を表すマクロマーの1種 (以下、非反応性PEGマクロマーともいう) と、 X が水素原子または C_1-C_4 アルキル以外を表すマクロマー (以下、反応性PEGマクロマーともいう。) の少なくとも1種のマクロマーを組み合わせる用いるのが、特に好ましい。このように2種のマクロマーを組み合わせ使用して得られる蛍光体含有ラテックスポリマー粒子は、本発明者らの知る限りでは、従来文献に未載であり、新規である。そして、上記の2種のマクロマーを用いて調製したポリマー粒子は、マクロマーとして、反応性PEGマクロマーのみからなる反復単位を含む、例えば、特許文献4に記載の機能性物質固定化マイクロスフェアに比べ、それらの表面への望ましくないタンパク質の非特異的吸着が有意に低減するとの予期せぬ効果を奏する。なお、このような新規の蛍光体または造影剤含有ラテックスポリマー粒子は、上述した本発明の方法によって都合よく製造できるが、蛍光体または造影剤をコア部に導入する方法としてはそれ自体既知の、蛍光体または造影剤不含のラテックスポリマー粒子を予め形成しておき、その後、適当

な方法で蛍光体または造影剤を導入する方法によっても製造できる。

【0031】

したがって、本発明では、別の態様のものとして、本発明の製造方法に限定されるものでない疎水性コア領域に蛍光体を含有する疎水性コア-親水性シェル型のラテックスポリマー粒子が提供される。ここで、非反応性 PEG マクロマーと反応性 PEG マクロマーにおける PEG 鎖長は同一かまたは前者の方が短くなるような組み合わせが好ましく、通常、前者の PEG 鎖長は後者の PEG 鎖長の 20~100%、好ましくは 40~90% であることができる。また、非反応性 PEG マクロマーと反応性 PEG マクロマーの使用割合は、モル比で、1:5000~5000:1、好ましくは、1:3000~3000:1、特に好ましくは 1:100~1000:1 にある。このような割合で、2 種の PEG マクロマーに由来する反復単位を有するラテックスポリマー粒子（蛍光体を含有する場合も）は、その表面へのタンパク質等の非特異的吸着が著しく低減できるので、かかる粒子を、例えば、*in vivo* でまたは生体由来の試料を *in vitro* で取り扱う場合には、特に好ましい。また、2 種のマクロマーを用いて調製したポリマー粒子は、反応性 PEG マクロマー由来の官能基の生体分子への結合性も改善できる。このような 1 種もしくは 2 種以上のマクロマーは、ラテックスポリマー粒子（蛍光体を含まない）の総重量当たり、0.5~99.5 重量%、好ましくは 10~90 重量%、特に好ましくは 20~80 重量% で用いられる。

【0032】

本発明の方法によれば、上記のラテックス形成性モノマーと前記のマクロマーが、水性媒体中で、それ自体公知のラジカル重合に供される。そして、このラジカル重合中に蛍光体（場合によりキレート化合物として）が、上記のモノマーおよびマクロマーの総重量に対して、0.001~90 重量%、好ましくは 0.1~60 重量%、特に好ましくは 1~20 重量% で共存せしめられる。

【0033】

ラジカル重合反応は、水性媒体中に上記のラテックス形成性モノマー、マクロマー、蛍光体およびラジカル重合開始剤を存在せしめ、必要により、加熱（約 100℃ 迄）して行う。この反応系は、アルゴン、窒素等の不活性雰囲気下で行わ

れる。水性媒体中の該ラテックス形成性モノマーは0.1～50重量/重量%となるように行うのが好都合である。上記の反応系を調製する順序は、重合反応を進行することができる限り、いかなる順序であってもよく、限定されないが、好ましくは後述の実施例に従うのがよい。反応時間は、反応温度およびモノマーの種類により最適条件が変動するが、一般に24時間行うのがよい。ラジカル重合開始剤は、慣用されている開始剤が制限なく使用できるが、代表的なものとしては、2,2'-アゾ・ビス・イソブチロニトリル (AIBN)、2,2'-アゾビス [2-(2-イミダゾリン-2-イル) プロパン]、2,2'-アゾビス (2-メチルブチロニトリル) 等のアゾ系化合物、過酸化ベンゾイル、t-ブチルヒドロペルオキシド、ジイソプロピルペルオキシジカーボネート等の有機過酸化物を挙げることができる。このような開始剤は、総モノマー (マクロマーを含む) のモル数に対し、0.001～10モル%、好ましくは1～5モル%となるように用いることができる。

【0034】

こうして製造できるラテックスポリマー粒子は、遠心分離、沈降分離、透析、限外濾過、ゲル濾過、等を単独または組み合わせて使用して精製することができる。こうして得られるラテックスポリマー粒子のうち、例えば、反応性PEGマクロマーに由来する単位を有する粒子は、必要により、保護基 (例えば、アセタール) を脱離した後、それ自体既知の反応を用いて、抗体、抗原、ハプテン、レクチン、糖を共有結合を介して粒子上に固定できる。したがって、*in vivo* で標的指向性標識として、または、*in vitro* で、特に、2種のマクロマーを用いた場合には、タンパク質等の非特異的吸着を殆どもしくは全く伴わず、したがって、バックグラウンド等の低いアッセイ系で使用できる。

【0035】

【実施例】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

<測定装置と条件等>

(1) 分子量測定

東ソー製ゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) HLC-8020、検出器: Refractive Index Detector RID-6A、カラム: TSK-gel (super HZ-2500、super HZ-3000、super HZ-4000)、移動相: 2% トリエチルアミン含有 THF、流速: 1 mL/分間

(2) 核磁気共鳴スペクトル (^1H -NMR)

日本電子製 JEOL EX-400 (400 MHz)、溶媒: DMSO-d₆、測定温度: 20°C

(3) 粒子径測定

大塚電子製 動的光散乱 (DLS) 光度計 (DLS-7000) 光源: Ar レーザー

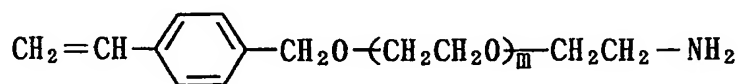
(4) 蛍光強度測定

日立製 分光蛍光光度計 F-2500、得た各粒子懸濁水溶液を超純水にて 500 倍希釈し、下記測定条件にて蛍光強度を測定することにより、粒子 1 g あたりの蛍光強度を算出した。(下記の比較例 1 を基準とする) ホトアル電圧: 700 V、励起波長: 340 nm、蛍光波長: 最大強度を示す波長 (615~616.5 nm)

マクロマーの合成例 1: VB-PEG-NH₂ の合成

【0036】

【化5】



(化合物 1)

【0037】

アセトン-カリウムの調製法

テトラヒドロフラン (THF) 35.2 mL、3 M 水素化カリウム (KH) / THF 溶液 5 mL (15 mmol)、アセトン 0.735 mL (10 mmol) をアルゴン下、室温で反応容器に加え、15 分間攪拌して、0.25 M アセトン-カリウム / THF 溶液を調製した。

VB-PEG-NH₂の合成法

2Mビニルベンジルアルコール (VBA) / THF 溶液 1 mL (2 mmol)、0.25Mアセトナーカリウム THF 溶液 8 mL (2 mmol) をアルゴン下、室温で反応容器に加え、室温で15分間攪拌してVBAのカリウムアルコキシド溶液を得た。この反応混合物から減圧乾燥でアセトンを留去した。その後、THF 60 mL を加え、さらに冷却したシリンジでエチレンオキシド 11.3 mL (0.23 mol) を加えて室温で2日間攪拌して開環重合を行い、VB-PEG-OHを合成した。

【0038】

この開環重合反応物にトリエチルアミン 1.3 mL (9.4 mmol) を加え、これを溶液Aとする。メタンスルホニルクロリド 0.5 mL (6.5 mmol) を加えた THF 10 mL 溶液を溶液Bとする。溶液Aを約1時間かけて溶液Bに滴下した。滴下後さらに2時間攪拌した後、反応混合溶液をろ過し、ろ液をエーテルに注ぎ、モノマーを沈殿させた。そのマクロマーをろ別し、減圧乾燥で溶媒を除去し、VB-PEG-メタンスルホニル (VB-PEG-MS) を得た。

【0039】

次いで、VB-PEG-MS 9.0 g (2.34 mmol) を蒸留水 110 mL に溶かし、これを溶液Cとする。25%アンモニア水 500 mL に、溶液Cを室温、約1時間で滴下した後、さらに室温で3日間攪拌した。この反応溶液からエバポレーターでアンモニアを留去し、さらに100 mL 程度まで濃縮した。この濃縮溶液を、-15℃に冷却したイソプロピルアルコールに注ぎ、モノマーを沈殿させ、遠心分離操作 (6000 r.p.m.、40分間、-10℃) を行い、マクロマーを回収した。その後、ベンゼンにそのマクロマーを溶かし、凍結乾燥後にマクロマー (化合物1) を回収した。

【0040】

得た化合物が目的物であることは、上記に記載した測定条件にてゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) (東ソー製 HLC-8020) 及び核磁気共鳴測定装置 (日本電子製 JEOL EX-400 (400 MHz)) により確認した。GPCの結果から、PEG鎖の分子量は3590、分子量分布M

$w/M_n = 1.04$ である。

【0041】

VB-PEG-NH₂の¹H-NMRスペクトラムを図1に示す。ビニル基の導入率、アミノ基の導入率は¹H-NMRスペクトラムより算出し、ほぼ定量的に導入されているのを確認した。

マクロマーの合成例2: VB-PEG-NH₂の合成

上記合成例1のアセトン-カリウムTHF溶液の代わりに水素化カリウム(KH)/THF溶液を用いてマクロマー(化合物1に相当する)を合成した。

KH/THF溶液の調製法

アルゴン雰囲気下の容器にKH/オイルを入れ、ヘキサンでオイル分を除去した。この操作を3回行い、減圧乾燥を1晩行い、完全にヘキサンを除去した。THFを加えて3M KH/THF溶液を調製した。

VB-PEG-NH₂の合成法

THF 58 mL、2M VBA/THF溶液 1 mL (2 mmol)、3M KH/THF溶液 0.8 mL (2.4 mmol)をアルゴン下、室温で反応容器に加え、室温で30分間攪拌してVBAのカリウムアルコキシド溶液を得た。この溶液を2時間静置して過剰なKHを沈降させ、上澄み溶液をアルゴン雰囲気下の容器に入れ、冷却したシリンジでエチレンオキシド 11.3 mL (0.23 mol)を加えて室温で2日間攪拌して開環重合を行い、VB-PEG-OHを合成した。この開環重合反応物にトリエチルアミン 1.3 mL (9.4 mmol)を加え、これを溶液Aとする。メタンスルホンクロリド 0.5 mL (6.5 mmol)を加えたTHF 10 mL溶液を溶液Bとする。溶液Aを約1時間かけて溶液Bに滴下した。滴下後さらに2時間攪拌した後、反応混合溶液をろ過し、ろ液をエーテルに注ぎ、マクロマーを沈殿させた。そのマクロマーをろ別し、減圧乾燥で溶媒を除去しVB-PEG-MSを得た。

【0042】

次いで、VB-PEG-MS 7.7 g (1.4 mmol)を蒸留水 110 mLに溶かし、これを溶液Cとする。25%アンモニア水 500 mLに、溶液Cを室温、約1時間で滴下した後、さらに室温で3日間攪拌した。この反応溶液からエバ

ポレーターでアンモニアを留去し、さらに100mL程度まで濃縮した。この濃縮溶液を、-15℃に冷却したイソプロピルアルコールに注ぎ、マクロマーを沈殿させ、遠心分離操作(6000 r.p.m., 40分間、-10℃)を行い、モノマーを回収した。その後、ベンゼンにそのマクロマーを溶かし、凍結乾燥後に目的のマクロマーを回収した。

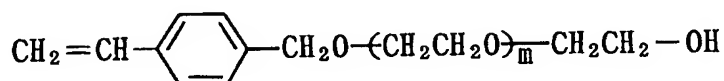
【0043】

得た化合物が目的物であることは、上記に記載した測定条件にてゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)(東ソー製 HLC-8020)及び核磁気共鳴測定装置(日本電子製 JEOL EX-400(400MHz))により確認した。GPCの結果から、PEG鎖の分子量は5460、分子量分布 $M_w/M_n=1.03$ である。ビニル基の導入率、アミノ基の導入率は $^1\text{H-NMR}$ スペクトラムより算出し、ほぼ定量的に導入されているのを確認した。

マクロマーの合成例3: VB-PEG-OHの合成

【0044】

【化6】



(化合物2)

【0045】

2M VBA/THF溶液1mL(2mmol)、0.25Mアセトン-カリウムTHF溶液8mL(2mmol)をアルゴン下、室温で反応容器に加え、室温で15分間攪拌してVBAのカリウムアルコキsid溶液を得た。この反応混合物から減圧乾燥でアセトン留去した。その後、THF60mLを加え、さらに冷却したシリンジでエチレンオキsid6.8mL(0.14mol)を加えて室温で2日間攪拌して開環重合を行った。その後、メタノール3mLを加えて反応を止めた。この反応混合溶液を、-15℃に冷却したイソプロピルアルコールに注ぎ、マクロマーを沈殿させ、遠心分離操作(6000 r.p.m., 40分間、-10℃)を行い、マクロマー(化合物2)を回収し、凍結乾燥して溶媒を除去した。

【0046】

得た化合物が目的物であることは、上記に記載した測定条件にてゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) (東ソー製 HLC-8020) 及び核磁気共鳴測定装置 (日本電子製 JEOL EX-400 (400MHz)) により確認した。VB-PEG-OHの ^1H -NMRスペクトルを図2に示す。GPCの結果から、PEG鎖の分子量は2850、分子量分布 $M_w/M_n=1.04$ である。

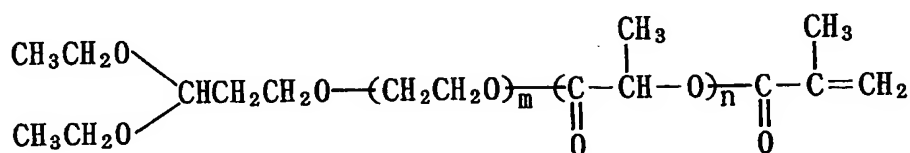
【0047】

ビニル基の導入率は ^1H -NMRスペクトラムより算出し、ほぼ定量的に導入されているのを確認した。

マクロマーの合成例4: アセタール-PEG/PLA-メタクリロイルの合成

【0048】

【化7】



(化合物3)

【0049】

カリウム-ナフタレン/THF溶液の調製法

ナフタレンの入ったアルゴン雰囲気下の容器にTHFを加え溶解させ、氷冷しながらナフタレンに対して1.05倍モル量の柱状カリウムを加え、1日間攪拌させた。この溶液を塩酸滴定して0.3263Mカリウム-ナフタレン/THF溶液を調製した。

アセタール-PEG/PLA-メタクリロイルの合成

THF 40 mL、3,3'-ジエトキシー-1-プロパノール 0.32 mL (2 mmol) をアルゴン雰囲気下の容器に室温に加え、0.3263Mカリウム-ナフタレン/THF溶液 6.2 mL (2 mmol) を加え15分間攪拌してカリウムアルコキシド溶液を得た。この溶液に、冷却したシリンジでエチレンオキシド

11.3 mL (0.23 mmol) を加えて室温で2日間攪拌して開環重合を行い、アセタール-PEG-OHを合成した。この重合溶液に1 mol/L DL-ラクチド/THF溶液8.4 mL (8.4 mmol) を加えて室温で3時間攪拌し、さらに重合反応を行った。その後、無水メタクリル酸4.5 mL (28 mmol) を加え、室温で2日間攪拌して反応を止めた。このマクロマー混合溶液を-15℃に冷却したイソプロピルアルコールに注ぎ、マクロマーを沈殿させた。遠心分離操作(6000 r.p.m., 40分間、-10℃)を行い、マクロマーを回収した。さらにマクロマーをイソプロピルアルコールに注ぎ、マクロマーを沈殿させた。遠心分離操作(6000 r.p.m., 40分間、-10℃)によってマクロマーを精製する操作をした後、ベンゼンにマクロマーを溶解し凍結乾燥を行ってマクロマー(化合物3)を回収した。

【0050】

得た化合物が目的物であることは、上記に記載した測定条件にてゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)(東ソー製 HLC-8020)及び核磁気共鳴測定装置(日本電子製 JEOL EX-400 (400 MHz))により確認した。GPCの結果から、PEG鎖の分子量は5530、分子量分布 $M_w/M_n=1.03$ である。アセタール-PEG/PLA-メタクリロイルのラクチド鎖(PLA)の分子量はGPCの結果であるPEG鎖分子量及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトラムより算出し、150である。ビニル基の導入率は $^1\text{H-NMR}$ スペクトラムより算出し、ほぼ定量的に導入されているのを確認した。

実施例1：蛍光物質封入アミノ末端コア-シェル型ラテックスの調製

ユウロピウム(III) テノイルトリフルオロアセトン(Eu-TTA) 0.4577 g (0.5 mmol)、トリオクチルフォスフィンオキシド(TOPO) 0.3945 g (1 mmol)、アゾービス-イソブチロニトリル(AIBN) 20 mg (0.12 mmol) をアルゴン雰囲気下の容器に入れ、さらにメタノール20 mLを加え超音波照射して溶解し、さらにスチレンモノマー0.5 mL (4.35 mmol) を加えた。これをキレートモノマー溶液とする。マクロマーの合成例1で得たVB-PEG-NH₂ 0.25 g (0.0487 mmol)、アルゴン脱気した超純水20 mLをアルゴン雰囲気下の容器に加え、スリーワンモータ

ーで攪拌 (500 r.p.m.) しながら、上記キレートモノマー溶液を加えた。さらに室温で30分間攪拌後、60℃で24時間攪拌して重合反応を行った。この粒子懸濁溶液を透析、遠心分離 (6000 r.p.m.、30分間、4℃) 精製をした。さらに超遠心分離 (80000 r.p.m.、20分間、4℃) 精製し、最終的に0.45 μ m 親水性メンブレンフィルター処理をして、表面にアミノ基が結合し、コア部に蛍光物質を封入したコア-シェル型ラテックス懸濁水溶液を得た。

【0051】

反応に用いた粒子重量に対しての蛍光物質添加率および相対比 (下記の比較例1基準) の算出結果を表-1にまとめて示す。本実施例においては、反応に用いた総モノマー重量は、比較例における粒子重量と相対する重量として算出に用いた。

【0052】

得たコア-シェル型ラテックスの平均粒子径及び粒子径分布は、上記に記載した大塚電子製 動的光散乱 (DLS) 光度計 (DLS-7000) を用いて測定した。また、日立製 分光蛍光光度計 F-2500 を用いて蛍光強度を測定し、粒子1g当たりの蛍光強度比 (下記の比較例1基準) の各値を表-2に示す。

実施例2:

マクロマーの合成例1で得たVB-PEG-NH₂ 0.4g (0.0779 mmol)、ユウロピウム (III) テノイルトリフルオロアセトン (Eu-TTA) 0.4577g (0.5 mmol)、トリオクチルフォスフィンオキシド (TOPO) 0.3945g (1 mmol)、アゾビス-イソブチロニトリル (AIBN) 20mg (0.12 mmol) をアルゴン雰囲気下の容器に入れ、メタノール 20mLを加えて超音波照射して溶解し、スチレンモノマー0.5mL (4.35 mmol)を加えた。スリーワンモーターで攪拌 (500 r.p.m.) しながら、アルゴン脱気した超純水20mLを加えて、室温で30分間攪拌後、60℃で24時間攪拌して重合反応を行った。この粒子懸濁溶液を透析、遠心分離 (6000 r.p.m.、30分間、4℃) 精製をした。最終的に0.45 μ m 親水性メンブレンフィルター処理をして、表面にアミノ基が結合し、コア部に蛍光物質を封

入したコアシェル型ラテックス懸濁水溶液を得た。なお、各データについては実施例 1 と同様に下記の表-1 および表-2 にまとめて示す。

実施例 3:

マクロマーの合成例 1 で得た VB-PEG-NH₂ 0.12 g (0.0234 mmol)、マクロマーの合成例 3 で得た VB-PEG-OH 0.28 g (0.0893 mmol)、ユウロピウム (III) テノイルトリフルオロアセトン (Eu-TTA) 0.4577 g (0.5 mmol)、トリオクチルフォスフィンオキシド (TOPO) 0.3945 g (1 mmol)、アゾービス-イソブチロニトリル (AIBN) 20 mg (0.12 mmol) をアルゴン雰囲気下の容器に入れ、メタノール 20 mL を加えて超音波照射して溶解し、スチレンモノマー 0.5 mL (4.35 mmol) を加えた。スリーワンモーターで攪拌 (500 r.p.m.) しながら、アルゴン脱気した超純水 20 mL を加えて、室温で 30 分間攪拌後、60℃で 24 時間攪拌して重合反応を行った。この粒子懸濁溶液を透析、遠心分離 (6000 r.p.m.、30 分間、4℃) 精製をした。最終的に 0.45 μm 親水性メンブレンフィルター処理をして、表面にアミノ基が結合し、コア部に蛍光物質を封入したコアシェル型ラテックス懸濁水溶液を得た。なお、各データについては実施例 1 と同様に下記の表-1 および表-2 にまとめて示す。

実施例 4:

マクロマーの合成例 1 で得た VB-PEG-NH₂ 0.04 g (0.00779 mmol)、マクロマー合成例 3 で得た VB-PEG-OH 0.36 g (0.115 mmol)、ユウロピウム (III) テノイルトリフルオロアセトン (Eu-TTA) 0.4577 g (0.5 mmol)、トリオクチルフォスフィンオキシド (TOPO) 0.3945 g (1 mmol)、アゾービス-イソブチロニトリル (AIBN) 20 mg (0.12 mmol) をアルゴン雰囲気下の容器に入れ、メタノール 20 mL を加えて超音波照射して溶解し、スチレンモノマー 0.5 mL (4.35 mmol) を加えた。スリーワンモーターで攪拌 (500 r.p.m.) しながら、アルゴンで脱気した超純水 20 mL を加えて、室温で 30 分間攪拌後、60℃で 24 時間攪拌して重合反応を行った。この粒子懸濁溶液を透析、遠心分離 (6000 r.p.m.、30 分間、4℃) 精製をした。最終的に 0.45 μm

親水性メンブレンフィルター処理をして、表面にアミノ基が結合し、コア部に蛍光物質を封入したコアシェル型ラテックス懸濁水溶液を得た。なお、各データについては実施例 1 と同様に下記の表-1 および表-2 にまとめて示す。

実施例 5:

マクロマーの合成例 1 で得た VB-PEG-NH₂ 0.012 g (0.00234 mmol)、マクロマーの合成例 3 で得た VB-PEG-OH 0.388 g (0.124 mmol)、ユウロピウム (III) テノイルトリフルオロアセトン (Eu-TTA) 0.4577 g (0.5 mmol)、トリオクチルフォスフィンオキシド (TOPO) 0.3945 g (1 mmol)、アゾビス-イソブチロニトリル (AIBN) 20 mg (0.12 mmol) をアルゴン雰囲気下の容器に入れ、メタノール 20 mL を加えて超音波照射して溶解し、スチレンモノマー 0.5 mL (4.35 mmol) を加えた。スリーワンモーターで攪拌 (500 r.p.m.) しながら、アルゴンで脱気した超純水 20 mL を加えて、室温で 30 分間攪拌後、60℃で 24 時間攪拌して重合反応を行った。この粒子懸濁溶液を透析、遠心分離 (6000 r.p.m.、30 分間、4℃) 精製をした。最終的に 0.45 μm 親水性メンブレンフィルター処理をして、表面にアミノ基が結合し、コア部に蛍光物質を封入したコアシェル型ラテックス懸濁水溶液を得た。なお、各データについては実施例 1 と同様に下記の表-1 および表-2 にまとめて示す。

参考例 1: コアシェル型ラテックスの調製

アルデヒド末端コアシェル型ラテックス

アゾビス-イソブチロニトリル (AIBN) 29.6 mg (0.18 mmol) をアルゴン下で反応容器に加え、さらにスチレン溶液 2 mL (17 mmol) を加えて、これをスチレン溶液とする。超純水 160 mL、マクロマーの合成例 4 で得た アセタール-PEG/PLA-メタクリロイル 3.436 g (0.625 mmol) を別の容器に入れアルゴン置換し、これをモノマー溶液とする。この溶液をスリーワンモーターで攪拌 (400 r.p.m.) しながら、上記のスチレンモノマー溶液を加え、室温で 30 分間攪拌後、60℃で 18 時間攪拌し、さらに 80℃で 6 時間攪拌して重合反応を行った。この粒子懸濁水溶液をろ紙でろ過を行い、表面にアセタール基が結合したコアシェル型ラテックス懸濁水溶液を

得た。

【0053】

次いで、コアシェル型ラテックス溶液を1M塩酸でpH2.0に調整した後、2時間攪拌した。その後、1M水酸化ナトリウム水溶液でpH5.0とし、保護基のアセタール基を脱保護し、表面をアルデヒド基にしたコアシェル型ラテックス懸濁水溶液を得た。

【0054】

この懸濁水溶液を透析およびろ紙でろ過をし、脱塩を行なった。

【0055】

このようにして得たアルデヒド末端コアシェル型ラテックスの平均粒子径及び粒子径分布は、上記に記載した大塚電子製 動的光散乱 (DLS) 光度計 (DLS-7000) を用いて測定し、粒子径は65nm、粒子径分布は0.151であった。

参考例2：アルデヒド末端コアシェル型ラテックス

アゾビスーイソブチロニトリル (AIBN) 388.2mg (2.4mmol) をアルゴン下で反応容器に加え、さらにスチレン溶液27mL (235mmol) を加えて、これをスチレン溶液とする。超純水400mL、マクロマーの合成例4で得たアセタール-PEG/PLA-メタクリロイル8.59g (1.56mmol) を別の容器に入れアルゴン置換し、これをマクロマー溶液とする。この溶液をスリーワンモーターで攪拌 (400 r.p.m.) しながら、上記のスチレンモノマー溶液を加え、室温で30分間攪拌後、60℃で18時間攪拌し、さらに80℃で6時間攪拌して重合反応を行った。この粒子懸濁水溶液をろ紙でろ過を行い、表面にアセタール基が結合したコアシェル型ラテックス懸濁水溶液を得た。

【0056】

次いで、コアシェル型ラテックス溶液を1M塩酸でpH2.0に調整した後、2時間攪拌した。その後、1M水酸化ナトリウム水溶液でpH5.0とし、保護基のアセタール基を脱保護し、表面をアルデヒド基にしたコアシェル型ラテックス懸濁水溶液を得た。

【0057】

この懸濁水溶液を透析およびろ紙でろ過をし、脱塩を行なった。

【0058】

このようにして得たアルデヒド末端コア-シェル型ラテックスの平均粒子径及び粒子径分布は、上記に記載した大塚電子製 動的光散乱 (DLS) 光度計 (DLS-7000) を用いて測定し、粒子径は 102.3 nm、粒子径分布は 0.0665 であった。

参考例 3: アミノ末端コア-シェル型ラテックス

アゾビス-イソブチロニトリル (AIBN) 20 mg (0.12 mmol) をアルゴン下で反応容器に加え、さらにスチレン溶液 0.5 mL (4.35 mmol) を加えて、これをスチレンモノマー溶液とする。マクロマーの合成例 1 で得た VB-PEG-NH₂ 0.25 g (0.0487 mmol) をアルゴン雰囲気下で反応容器に加え、さらにアルゴンで脱気した超純水 20 mL を加えた。この溶液をスリーワンモーターで攪拌 (500 r.p.m.) しながら、上記のスチレンモノマー溶液を加え、室温で 30 分間攪拌後、60℃で 20 時間攪拌 (400 r.p.m.) し、さらに 80℃で 4 時間攪拌して重合反応を行った。この粒子懸濁水溶液をろ紙でろ過を行い、表面にアミノ基が結合したコア-シェル型ラテックス懸濁水溶液を得た。

【0059】

このようにして得たアルデヒド末端コア-シェル型ラテックスの平均粒子径及び粒子径分布は、上記に記載した大塚電子製 動的光散乱 (DLS) 光度計 (DLS-7000) を用いて測定し、粒子径は 98.2 nm、粒子径分布は 0.087 であった。

比較例: 有機溶媒での膨潤作用による蛍光物質封入コア-シェル型ラテックスの調製

比較例 1:

塩化ユーロピウム 6 水和物水溶液 (22 mg/mL、0.06 mmol) 1 mL に、テノイルトリフルオロアセトン (TTA) のアセトン溶液 (37 mg/mL、0.17 mmol) 1 mL を加え、更にトリオクチルフォスフィンオキシド

(TOPO) のアセトン溶液 (87 mg/mL 、 0.23 mmol) 2 mL を加えて、ユーロピウムキレート溶液を調製した。

【0060】

参考例1のアルデヒド末端コアシェル型ラテックスの懸濁液 (18.13 mg/mL) 5 mL にアセトン 5 mL を加え、攪拌しながら、さらに上記のユーロピウムキレート溶液 0.12 mL (ユーロピウムキレートとして 0.0018 mmol)を加え、遮光下室温で25分間攪拌した。攪拌後、アセトンをエバポレーターで留去し、 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 親水性メンブレンフィルター処理し、過剰なユーロピウムキレートを除去して、アルデヒド末端蛍光物質封入コアシェル型ラテックスを得た。

【0061】

反応に用いた粒子重量に対しての蛍光物質添加率および相対比 (本例を基準の1とする) の算出結果を表-1にまとめて示す。本比較例においては、反応に用いた粒子重量は、実施例における反応に用いた総モノマー重量と相対する重量として算出に用いた。

【0062】

得たコアシェル型ラテックスの平均粒子径及び粒子径分布は、上記に記載した大塚電子製 動的光散乱 (DLS) 光度計 (DLS-7000) を用いて測定した。また、日立製 分光蛍光光度計 F-2500 を用いて蛍光強度を測定し、粒子 1 g 当たりの蛍光強度比 (本例を基準とする) の各値を表-2に示す。

比較例2:

ユーロピウム (III) テノイルトリフルオロアセトン (Eu-TTA) 549.2 mg (0.60 mmol)、トリオクチルフォスフィンオキシド (TOPO) 473.4 mg (1.2 mmol) にアセトン 4 mL を加えて、ユーロピウムキレート溶液を調製した。

【0063】

参考例2のアルデヒド末端コアシェル型ラテックスの懸濁液 (10.0 mg/mL 、蒸留水) 10 mL にアセトン 10 mL を加え、攪拌しながら、さらに上記のユーロピウムキレート溶液 0.24 mL (ユーロピウムキレートとして 0.0

36 mmol) を加え、遮光下室温で30分間攪拌した。攪拌後、アセトンをエバポレーターで留去し、超純水で10 mLにメスアップした。この水溶液を遠心分離 (3000 r.p.m.、30分間、4℃) し、0.2 μm親水性メンブレンフィルター処理し、過剰なユウロピウムキレートを除去して、アルデヒド末端蛍光物質封入コアシェル型ラテックスを得た。なお、各データについては実施例1と同様に下記の表-1および表-2にまとめて示す。

比較例3:

ユウロピウム (III) テノイルトリフルオロアセトン (Eu-TTA) 32.96 mg (0.036 mmol)、トリオクチルフォスフィンオキシド (TOPO) 28.4 mg (0.072 mmol) にアセトン10 mLを加えて、ユウロピウムキレート溶液を調製した。

【0064】

この溶液に、参考例2のアルデヒド末端コアシェル型ラテックスの懸濁液 (10.0 mg/mL) 10 mLを攪拌しながら加え、遮光下室温で30分間攪拌した。攪拌後、アセトンをエバポレーターで留去し、蒸留水で10 mLにメスアップした。この水溶液を遠心分離 (3000 r.p.m.、30分間、4℃) し、0.2 μm親水性メンブレンフィルター処理し、過剰なユウロピウムキレートを除去して、アルデヒド末端蛍光物質封入コアシェル型ラテックスを得た。なお、各データについては実施例1と同様に下記の表-1および表-2にまとめて示す。

比較例4:

ユウロピウム (III) テノイルトリフルオロアセトン (Eu-TTA) 329.5 mg (0.36 mmol)、トリオクチルフォスフィンオキシド (TOPO) 284.1 mg (0.72 mmol) にアセトン10 mLを加えて、ユウロピウムキレート溶液を調製した。

【0065】

この溶液に、参考例2のアルデヒド末端コアシェル型ラテックスの懸濁液 (10.0 mg/mL) 10 mLを攪拌しながら加え、遮光下室温で30分間攪拌した。攪拌後、アセトンをエバポレーターで留去し、蒸留水で10 mLにメスア

ップした。この水溶液を遠心分離（6000 r.p.m.、30分間、4℃）し、
0.2 μ m 親水性メンブレンフィルター処理し、過剰なユウロピウムキレート
除去して、アルデヒド末端蛍光物質封入コア-シェル型ラテックスを得た。なお
、各データについては実施例1と同様に下記の表-1および表-2にまとめて示
す。

比較例5：

ユウロピウム（III）テノイルトリフルオロアセトン（Eu-TTA）164.
8mg（0.18mmol）、トリオクチルフォスフィンオキシド（TOPO）
142.1mg（0.36mmol）にアセトン5mLを加えて、ユウロピウムキ
レート溶液を調製した。

【0066】

この溶液に、参考例3のアミノ末端コア-シェル型ラテックスの懸濁液（10
.0mg/mL）5mLを攪拌しながら加え、遮光下室温で30分間攪拌した。
攪拌後、アセトンをエバポレーターで留去し、蒸留水で15mLにメスアップし
た。この水溶液を遠心分離（6000 r.p.m.、30分間、4℃）し、0.45
 μ m 親水性メンブレンフィルター処理し、過剰なユウロピウムキレート
を除去して、アルデヒド末端蛍光物質封入コア-シェル型ラテックスを得た。なお、各デ
ータについては実施例1と同様に下記の表-1および表-2にまとめて示す。

実施例6：蛍光物質封入アルデヒド末端コア-シェル型ラテックスの調製

ユウロピウム（III）テノイルトリフルオロアセトン（Eu-TTA）0.22
88g（0.25mmol）、トリオクチルフォスフィンオキシド（TOPO）
0.1933g（0.49mmol）、アゾービス-イソブチロニトリル（AIB
N）49.3mg（0.30mmol）をアルゴン下で反応容器に加え、さらにア
セトン10mL、スチレン溶液1mL（8.70mmol）を加えて、これをス
チレン溶液とする。超純水80mL、マクロマーの合成例4で得たアセタール-
PEG/PLA-メタクリロイル1.72g（0.31mmol）を別の容器に入れアルゴン置換し、これをモノマー溶液とする。この溶液をスリーワンモーター
で攪拌（400 r.p.m.）しながら、上記のスチレンモノマー溶液を加え、室
温で30分間攪拌後、60℃で24時間攪拌して（400 r.p.m.）重合反応

を行った。重合後、アセトンを変ボレーターで留去し、粒子懸濁溶液を遠心分離 (2500 r.p.m.、30分間、4℃) 精製をした。最終的に0.2 μm親水性メンブレンフィルター処理をして、アセタール末端蛍光物質封入コアーシェル型ラテックスを得た。

【0067】

次いで、コアーシェル型ラテックス溶液を1M塩酸でpH2.0に調整した後、2時間攪拌した。その後、1M水酸化ナトリウム水溶液でpH5.0とし、保護基のアセタール基を脱保護し、表面をアルデヒド基にしたコアーシェル型ラテックス懸濁水溶液を得た。この懸濁水溶液を透析およびろ紙でろ過をし、脱塩を行った。なお、各データについては実施例1と同様に下記の表-1および表-2にまとめて示す。

実施例7：蛍光物質封入アセタール末端コアーシェル型ラテックスの調製

ユウロピウム (III) テノイルトリフルオロアセトン (Eu-TTA) 0.0572 g (0.062 mmol)、トリオクチルフォスフィンオキシド (TOPO) 0.0483 g (0.12 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) 20 mg (0.12 mmol) をアルゴン下で反応容器に加え、さらにアセトン5 mL、スチレン溶液1.3 mL (11.3 mmol) を加えて、これをスチレン溶液とする。超純水20 mL、マクロマーの合成例4で得たアセタール-PEG/PLA-メタクリロイル0.43 g (0.078 mmol) を別の容器に入れアルゴン置換し、これをモノマー溶液とする。この溶液をスリーワンモーターで攪拌 (400 r.p.m.) しながら、上記のスチレンモノマー溶液を加え、室温で30分間攪拌後、60℃で24時間攪拌して (400 r.p.m.) 重合反応を行った。重合後、アセトンを変ボレーターで留去し、粒子懸濁溶液を遠心分離 (10000 r.p.m.、30分間、4℃) 精製をした。最終的に0.2 μm親水性メンブレンフィルター処理をして、アセタール末端蛍光物質封入コアーシェル型ラテックスを得た。なお、各データについては実施例1と同様に下記の表-1および表-2にまとめて示す。

実施例8：

ユウロピウム (III) テノイルトリフルオロアセトン (Eu-TTA) 0.57

21 g (0.62 mmol)、トリオクチルフォスフィンオキシド (TOPO) 0.4833 g (1.23 mmol)、アゾビス-イソブチロニトリル (AIBN) 20 mg (0.12 mmol) をアルゴン下で反応容器に加え、さらにアセトン 5 mL、スチレン溶液 1.3 mL (11.3 mmol) を加えて、これをスチレン溶液とする。超純水 20 mL、マクロマーの合成例 4 で得たアセタール PEG/PLA-メタクリロイル 0.43 g (0.078 mmol) を別の容器に入れアルゴン置換し、これをモノマー溶液とする。この溶液をスリーワンモーターで攪拌 (400 r.p.m.) しながら、上記のスチレンモノマー溶液を加え、室温で 30 分間攪拌後、60℃で 24 時間攪拌して (400 r.p.m.) 重合反応を行った。重合後、アセトンをエバポレーターで留去し、粒子懸濁溶液を遠心分離 (10000 r.p.m.、30 分間、4℃) 精製をした。最終的に 0.2 μ m 親水性メンブレンフィルター処理をして、アセタール末端蛍光物質封入コア-シェル型ラテックスを得た。なお、各データについては実施例 1 と同様に下記の表-1 および表-2 にまとめて示す。

実施例 9:

ユウロピウム (III) テノイルトリフルオロアセトン (Eu-TTA) 1.1441 g (1.25 mmol)、トリオクチルフォスフィンオキシド (TOPO) 0.9666 g (2.45 mmol)、アゾビス-イソブチロニトリル (AIBN) 20 mg (0.12 mmol) をアルゴン下で反応容器に加え、さらにアセトン 5 mL、スチレン溶液 1.3 mL (11.3 mmol) を加えて、これをスチレン溶液とする。超純水 20 mL、マクロマーの合成例 4 で得たアセタール PEG/PLA-メタクリロイル 0.43 g (0.078 mmol) を別の容器に入れアルゴン置換し、これをモノマー溶液とする。この溶液をスリーワンモーターで攪拌 (400 r.p.m.) しながら、上記のスチレンモノマー溶液を加え、室温で 30 分間攪拌後、60℃で 24 時間攪拌して (400 r.p.m.) 重合反応を行った。重合後、アセトンをエバポレーターで留去し、粒子懸濁溶液を遠心分離 (10000 r.p.m.、30 分間、4℃) 精製をした。最終的に 0.2 μ m 親水性メンブレンフィルター処理をして、アセタール末端蛍光物質封入コア-シェル型ラテックスを得た。なお、各データについては実施例 1 と同様に下記の表-

1 および表-2 にまとめて示す。

【0068】

【表 1】

表-1 蛍光物質添加率および蛍光物質添加量の相対比

番号	蛍光物質導入方法	表面官能基	蛍光物質 添加量 (nmol)	モノマー添加 重量(g)*1	粒子重量 (g)*2	蛍光物質 添加率 (nmol/g)*3	蛍光物質 添加率 (nmol/g)*4	蛍光物質添加 量の相対比 *5
実施例 1	本発明の方法	アミノ基	0.5	0.703		0.711		36
" 2	本発明の方法	アミノ基	0.5	0.853		0.586		30
" 3	本発明の方法	アミノ基	0.5	0.853		0.586		30
" 4	本発明の方法	アミノ基	0.5	0.853		0.586		30
" 5	本発明の方法	アミノ基	0.5	0.853		0.586		30
比較例 2	有機溶媒による膨潤作用	アルデヒド基	0.018		0.1		0.180	9
" 3	有機溶媒による膨潤作用	アルデヒド基	0.036		0.1		0.360	18
" 4	有機溶媒による膨潤作用	アルデヒド基	0.36		0.1		3.600	181
" 5	有機溶媒による膨潤作用	アミノ基	0.18		0.05		3.600	181
" 1	有機溶媒による膨潤作用	アルデヒド基	0.0018		0.09		0.020	1
実施例 6	本発明の方法	アルデヒド基	0.25	2.626		0.095		5
" 7	本発明の方法	アセタール基	0.062	1.608		0.039		2
" 8	本発明の方法	アセタール基	0.62	1.608		0.386		19
" 9	本発明の方法	アセタール基	1.25	1.608		0.777		39

*1: 粒子構成主成分 (マクロマー+スチレン) の全添加重量 (比較例 1-5 の反応に用いた粒子重量に相当する)

*2: 反応に用いた粒子重量

*3: 反応に用いた粒子構成主成分 (マクロマー+スチレン) 1g 当たりに対する蛍光物質添加モル量

*4: 反応時に用いた粒子 1g 当たりに対する蛍光物質添加モル量

*5: 比較例 1 に対する添加蛍光物質添加率の相対比

【0069】

【表 2】

表-2 平均粒子径および蛍光強度比

番号	蛍光物質導入方法	表面官能基	蛍光物質 添加量の 相対比*1	平均 粒子径 (nm)	粒子径分布	励起波長 (nm)	蛍光波長 (nm)	蛍光強度比 *2
実施例 1	本発明の方法	アミノ基	36	162.7	0.056	340	616	8.1
" 2	本発明の方法	アミノ基	30	163.2	0.037	340	616.5	8.3
" 3	本発明の方法	アミノ基	30	160.9	0.115	340	616	10.6
" 4	本発明の方法	アミノ基	30	147.3	0.094	340	616	9.6
" 5	本発明の方法	アミノ基	30	150.9	0.088	340	616.5	10.1
比較例 2	有機溶媒による膨潤作用	アルデヒド基	9	106.7	0.043	340	616.5	1.6
" 3	有機溶媒による膨潤作用	アルデヒド基	18	107.9	0.048	340	616.5	6.1
" 4	有機溶媒による膨潤作用	アルデヒド基	181	123.2	0.089	340	616	7.8
" 5	有機溶媒による膨潤作用	アミノ基	181	107.9	0.039	340	615	7.1
" 1	有機溶媒による膨潤作用	アルデヒド基	1	65.1	0.078	340	616.5	1.0
実施例 6	本発明の方法	アルデヒド基	5	52.7	0.120	340	616.5	0.8
" 7	本発明の方法	アセタール基	2	121.0	0.064	340	616.5	1.9
" 8	本発明の方法	アセタール基	19	118.8	0.041	340	616.5	0.6
" 9	本発明の方法	アセタール基	39	81.8	0.057	340	616.5	1.6

*1: 比較例 1 に対する添加蛍光物質添加率の相対比

*2: 比較例 1 に対する粒子 1 g 当たりの蛍光強度の相対比

【0070】

以上のデータから、本発明に従うラテックスポリマー粒子の製造方法はポリマー粒子に効率よく、かつ、安定に蛍光体または造影剤を含有するラテックスポリマー粒子を提供できることがわかる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

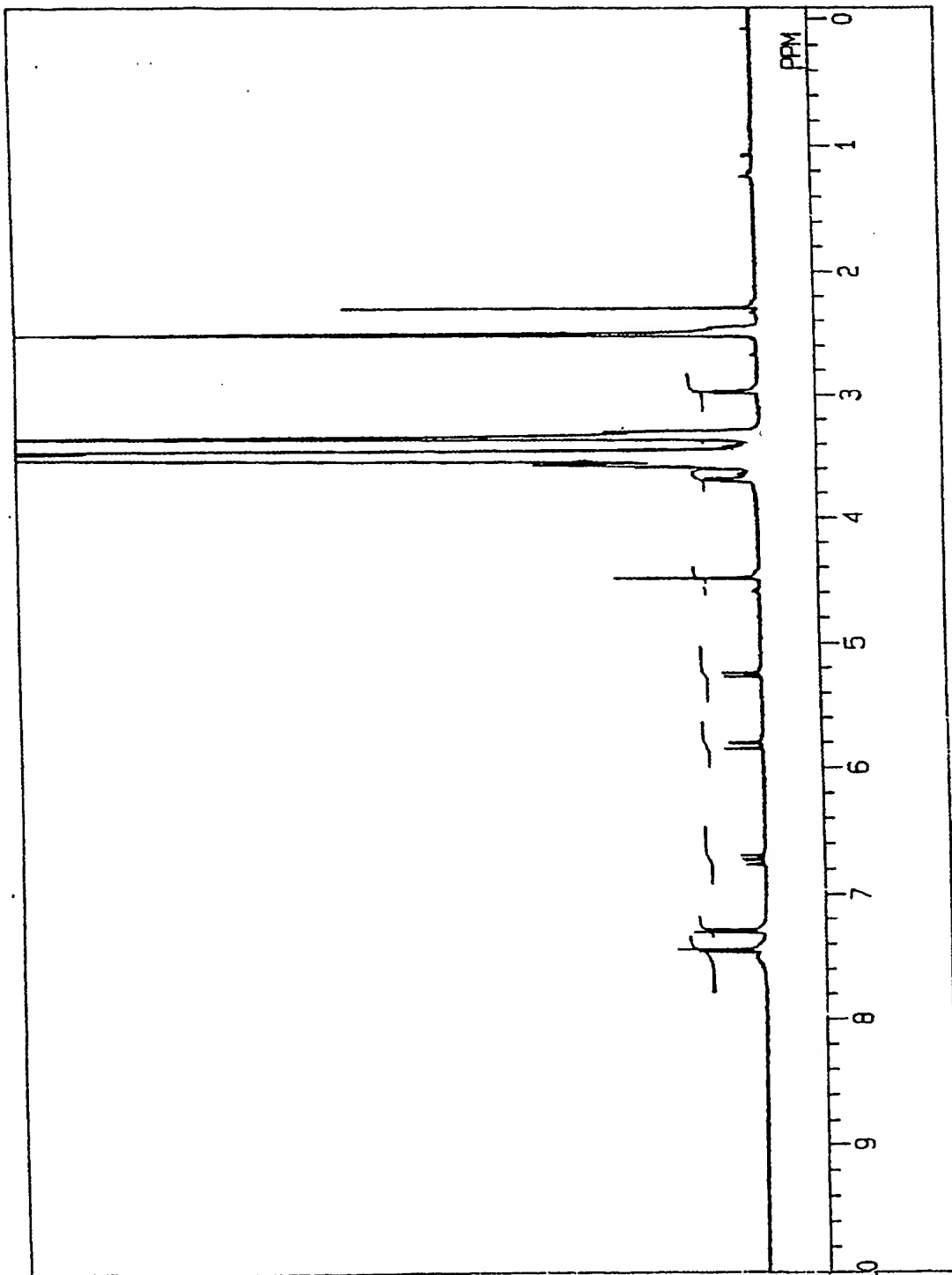
マクロマーの合成例 1 で得られたマクロマーの ^1H -NMR スペクトラム

【図 2】

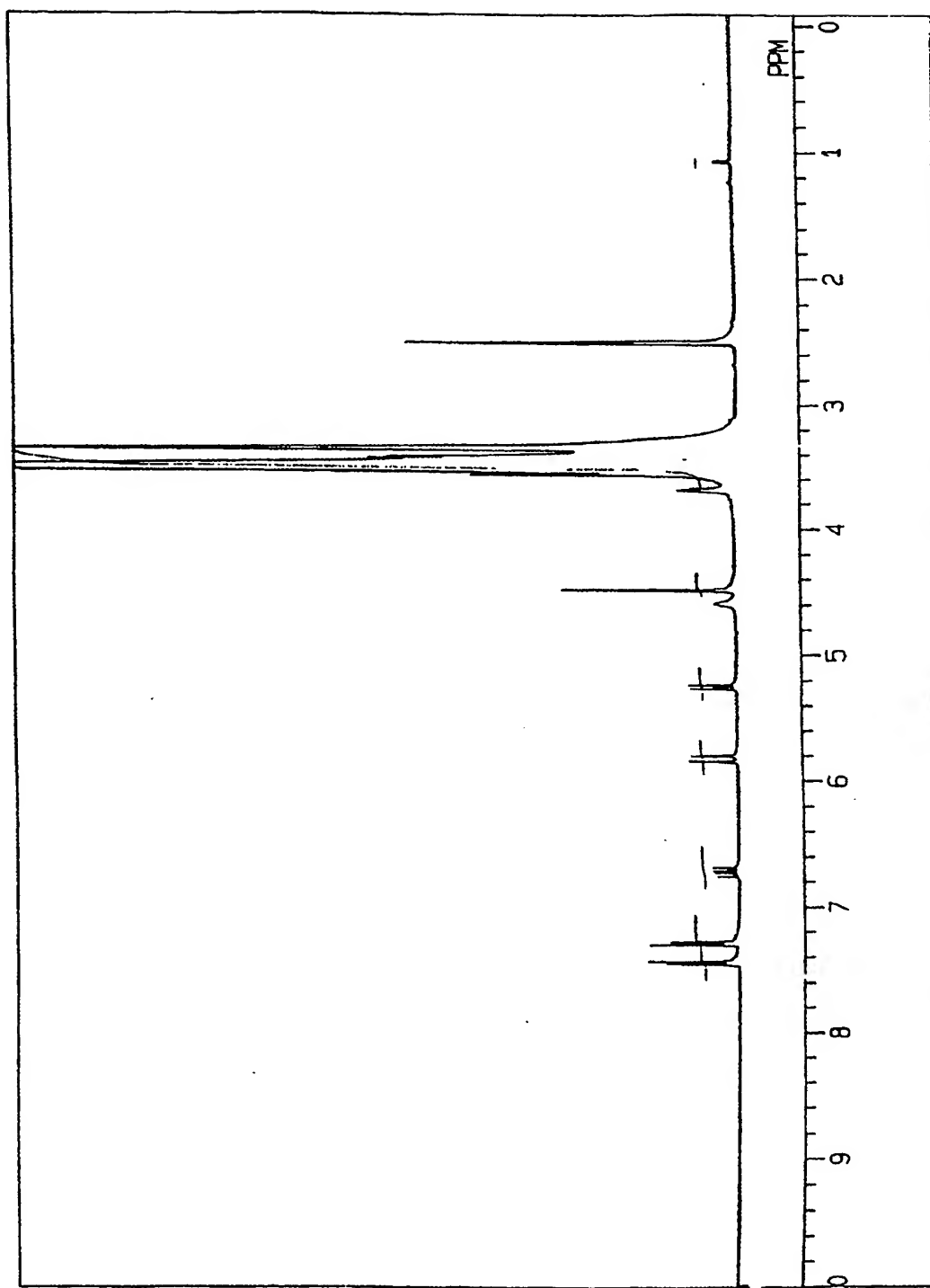
マクロマーの合成例 2 で得られたマクロマーの ^1H -NMR スペクトラム

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 診断試験等で用いるラテックスポリマー粒子への無機蛍光体または無機造影剤の効果的な取り込法およびそうして製造されるタンパク質等の非特異的吸着の低減した蛍光体含有ラテックスポリマー粒子の提供

【解決手段】 ラテックス形成性モノマー、少なくとも親水性ポリマーセグメントを含むマクロマーおよび蛍光体または無機造影剤を水性媒体中に同時に共存させて重合反応を実施し、ラテックスポリマー粒子を製造する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 3 6 8 0 8 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 9 7 1 4 4 6 7 9]

1. 変更年月日

2 0 0 0 年 2 月 1 8 日

[変更理由]

住所変更

住 所

千葉県柏市柏の葉 5 丁目 4 番地 6

氏 名

ナノキャリア株式会社